



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 1 426 763 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
**09.06.2004 Patentblatt 2004/24**

(51) Int Cl.7: **G01N 33/48, G06F 19/00**

(21) Anmeldenummer: **03026681.1**

(22) Anmeldetag: **20.11.2003**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR  
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK**

(71) Anmelder: **Bayer Technology Services GmbH  
51368 Leverkusen (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Willmann, Stefan, Dr.  
40589 Düsseldorf (DE)**  
• **Schmitt, Walter, Dr.  
41470 Neuss (DE)**

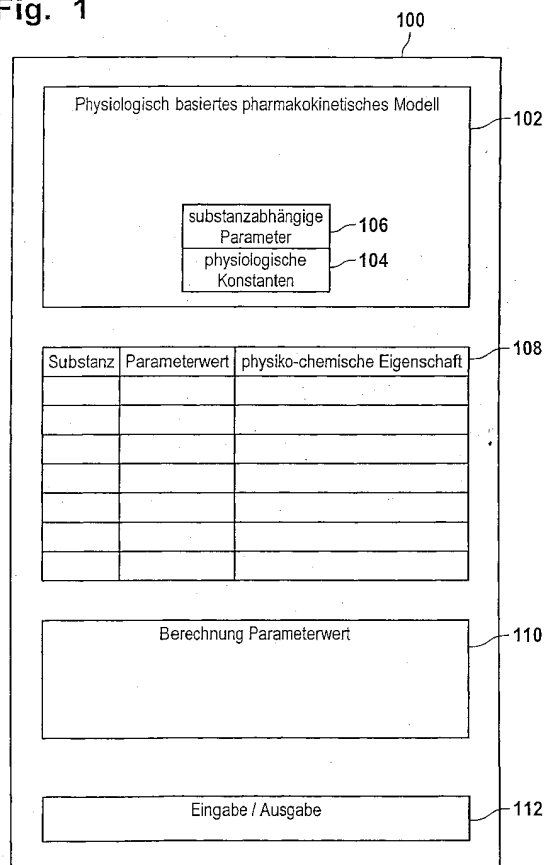
(30) Priorität: **03.12.2002 DE 10256315**

(54) **Computersystem und Verfahren zur Berechnung eines pharmakokinetischen Verhaltens einer chemischen Substanz in Insekten**

(57) Die Erfindung betrifft ein Computersystem zur Berechnung des pharmakokinetischen Verhaltens einer chemischen Substanz in Insekten mit:

- einem physiologisch basierten pharmakokinetischen Simulationsmodell (102) eines Insekts zur Vorhersage von Konzentrations-Zeit-Verläufen der chemischen Substanz in Kompartimenten des Insekts, wobei das Simulationsmodell zumindest einen von der Substanz abhängigen Parameter aufweist,
- einem Vorhersagemodul (110) zur Vorhersage des zumindest einen Parameters basierend auf einer physikochemischen Eigenschaft der Substanz.

**Fig. 1**



**EP 1 426 763 A1**

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Computersystem zur Berechnung des pharmakokinetischen Verhaltens einer chemischen Substanz in Insekten auf der Basis eines physiologischen Modells sowie ein entsprechendes Verfahren und Computerprogrammprodukt.

**[0002]** Aus dem Stand der Technik sind zahlreiche physiologisch-basierte Modelle für Säugetiere bekannt (z. B. Charnick et al., J. Pharmacokin. Biopharm. 23, 217 (1995)). Ferner ist aus dem Stand der Technik ein physiologisch-basiertes Modell für Raupen bekannt (Greenwood et al., Pestic. Sci. 30, 97 (1990)). Hierbei wird das Insekt durch Kompartimente beschrieben, die jeweils ein einzelnes Organ des Insekts repräsentieren. Die "Verschaltung" der einzelnen Kompartimente ergibt sich aus der bekannten Physiologie von Raupen. Wesentliche Parameter dieses Modells sind die Ratenkoeffizienten für inter-kompartimentellen Massentransport, die die Geschwindigkeit der Verteilung bestimmen, und die Organ-Verteilungskoeffizienten, die das Konzentrationsverhältnis zwischen dem jeweiligen Organ und der Haemolymph, die der Blutflüssigkeit im Säugetier entspricht, im thermodynamischen Gleichgewicht angeben.

**[0003]** Aus dem Stand der Technik ist es bekannt, solche kompartimentellen Modelle einzusetzen, um ein experimentell ermitteltes pharmakokinetisches Profil einer Substanz retrospektiv durch Anpassung der Raten- und Verteilungskoeffizienten zu beschreiben (z. B. Lagadic et al., Pestic. Biochem. Physiol. 45, 105 (1993) & Pestic. Biochem. Physiol. 48, 173 (1994)).

**[0004]** Der Erfindung liegt demgegenüber die Aufgabe zugrunde ein Computersystem zur Vorhersage des pharmakokinetischen Verhaltens einer chemischen Substanz in einem Insekt zu schaffen, sowie ein entsprechendes Verfahren und Computerprogrammprodukt.

**[0005]** Die der Erfindung zugrunde liegenden Aufgaben werden mit den Merkmalen der unabhängigen Patentansprüche jeweils gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den abhängigen Patentansprüchen angegeben.

**[0006]** Die Erfindung ermöglicht es, auf besonders effiziente Art und Weise eine Vorhersage des pharmakokinetischen Verhaltens einer chemischen Substanz in einem Insekt zu berechnen. Insbesondere ermöglicht es die Erfindung, die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von chemischen Substanzen in Insekten auf der Basis physikochemischer Parameter abzuschätzen.

**[0007]** Hierzu wird ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Simulationsmodell eines Insekts zur Vorhersage von Konzentrations-Zeit-Verläufen einer chemischen Substanz in den Kompartimenten des Insekts verwendet. Das Simulationsmodell beinhaltet zumindest einen von der zu untersuchenden Substanz abhängigen Parameter. Der oder die Parameter des Simulationsmodells werden für eine bestimmte Substanz basierend auf einer oder mehrerer der physikochemischen Eigenschaften der Substanz vorhergesagt.

**[0008]** Bei diesen physikochemischen Parametern handelt es sich beispielsweise um die Lipophilie der Substanz beschrieben durch den Verteilungskoeffizienten zwischen Wasser und Phospholipidmembranen oder den Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten, das Molekulargewicht oder die Löslichkeit. Die relevanten physikochemischen Parameter der Substanz können entweder aus einfachen Experimenten bestimmt oder mittels an sich bekannter Verfahren wie QSAR (Quantitative Structure Activity Relations) oder neuronalen Netzen direkt aus dem Deskriptor der chemischen Struktur der Substanz ermittelt werden.

**[0009]** Im letzteren Fall ist es mit dem erfindungsgemäßen Verfahren sogar möglich, virtuelle, d.h. noch nicht synthetisierte Substanzen im Hinblick auf ihre Aufnahme- und Verteilungseigenschaften in Insekten zu bewerten. Weiterhin können aufgrund des etablierten Zusammenhangs zwischen physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften allgemeine Kriterien zur Optimierung von Insektizidenwirkstoffen abgeleitet werden.

**[0010]** Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als substanzabhängiger Parameter des Simulationsmodells der Ratenkoeffizient des inter-kompartimentellen Massentransports verwendet, welcher proportional zum Produkt aus der Permeabilität für die Substanz und der effektive Oberfläche der Kompartimente ist. Vorzugsweise gibt es also einen substanzabhängigen Parameter für jedes Kompartiment des Simulationsmodells, der die Permeabilität des betreffenden Kompartiments für die Substanz und die effektive Oberfläche des betreffenden Kompartiments beinhaltet. Der Permeabilitätskoeffizient beschreibt den Substanzfluss durch die Zellmembran.

**[0011]** Besonders vorteilhaft ist, dass zur Ermittlung der Parameter für das Simulationsmodell basierend auf einer physikochemischen Eigenschaft der Substanz keine weiteren experimentellen Untersuchungen notwendig sind, sondern das der oder die Parameter basierend auf der physikochemischen Eigenschaft der Substanz ermittelt werden kann. Diese Ermittlung erfolgt auf der Grundlage einer Datenbasis, die für verschiedene Testsubstanzen zuvor experimentell ermittelt worden ist. Die Datenbasis beinhaltet die für die Testsubstanzen experimentell ermittelten substanzabhängigen Parameter des Simulationsmodells sowie die physikochemischen Eigenschaften der Testsubstanzen. Diese Datenbasis wird zur Prädiktion des oder der substanzabhängigen Parameter für eine zu untersuchende Substanz verwendet.

**[0012]** Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird aus der Datenbasis durch eine lineare Regression eine Berechnungsfunktion gewonnen. Beispielsweise handelt es sich bei der Berechnungsfunktion um eine Funk-

tion der Lipophilie und des Molekulargewichts. Zur Vorhersage eines Parameters für das Simulationsmodell für eine zu untersuchende Substanz müssen also lediglich die Lipophilie und das Molekulargewicht der zu untersuchenden Substanz mit der Berechnungsfunktion ausgewertet werden, um den Parameter zu erhalten. Mit dem vorhergesagten Parameter kann dann eine konkrete Simulation von Konzentrations-Zeit-Verläufen bei der Aufnahme und Ausscheidung der Substanz in dem Insekt durchgeführt werden.

[0013] Alternativ können anstelle der durch lineare Regression gewonnenen Berechnungsfunktion auch andere an sich bekannte Prädiktionsverfahren verwendet werden.

[0014] Von besonderem Vorteil ist, dass nachdem einmal eine Datenbasis für eine bestimmte Anzahl von Testsubstanzen ermittelt worden ist, für die Simulation des pharmakokinetischen Verhaltens weiterer Substanzen keine zusätzlichen Experimente mehr erforderlich sind. Dies ermöglicht es mit einem hohen Durchsatz "Kandidaten" für potenzielle Insektizide hinsichtlich deren pharmakokinetischen Verhalten zu beurteilen. Dadurch ist eine erhebliche Beschleunigung bei der Auffindung, Entwicklung und Optimierung von neuen Insektiziden möglich.

[0015] Im Weiteren werden bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung mit Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1 ein Blockdiagramm einer Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Computersystems,

Figur 2 ein Flussdiagramm einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens,

Figur 3 ein physiologisch basiertes Modell einer Raupe als Grundlage für ein erfindungsgemäßes Simulationsmodell mit einem substanzabhängigen Parameter,

Figur 4 ein Diagramm zur Darstellung der für das Simulationsmodell der Figur 3 gewonnenen Datenbasis zur Durchführung einer linearen Regression, um eine Berechnungsfunktion zu ermitteln.

[0016] Die Figur 1 zeigt ein Computersystem 100. Dabei kann es sich um einen üblichen Personalcomputer (PC), eine Workstation oder um ein Client-Serversystem handeln.

[0017] Das Computersystem 100 hat ein Simulationsmodell 102. Hierbei handelt es sich um ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell eines Insekts. Hierzu bildet das Simulationsmodell 102 die Kompartimente des Insekts ab, und ermöglicht so die Vorhersage von Konzentrations-Zeit-Verläufen einer Substanz in den Kompartimenten des Insekts.

[0018] Zu dem Simulationsmodell 102 gehören physiologische Parameter, 104 die nur von der Art des zu beschreibenden Insekts abhängen, sowie ein oder mehrere substanzabhängige Parameter 106. Zur Durchführung einer Simulationsberechnung von Konzentrations-Zeit-Verläufen ist also die Eingabe des Parameterwerts des substanzabhängigen Parameters 106 für die auszuwertende Substanz erforderlich. Ein konkretes Beispiel für eine Ausführungsform des Simulationsmodells 102 wird weiter unten mit Bezugnahme auf die Figuren 3 und 4 näher erläutert.

[0019] Das Computersystem 100 hat ferner eine Datenbank 108. Die Datenbank 108 dient zur Speicherung einer Datenbasis, die auf der Grundlage von experimentellen Untersuchungen des pharmakokinetischen Verhaltens von Testsubstanzen in dem Insekt gewonnen worden sind. Für jede der zuvor experimentell untersuchten Testsubstanzen beinhaltet die Datenbank 108 den oder die Parameterwerte, die für die betreffende Testsubstanz experimentell ermittelt worden sind sowie zumindest eine physikochemische Eigenschaft der betreffenden Testsubstanz.

[0020] Diese in der Datenbank 108 gespeicherte Datenbasis bildet die Grundlage für die Vorhersage eines Parameterwerts für eine neue zu untersuchende Substanz in dem Prädiktionsmodul 110. Beispielsweise wird durch ein lineares Regressionsverfahren aus der in der Datenbank 108 gespeicherten Datenbasis eine Berechnungsvorschrift gewonnen, die es ermöglicht, aus einer physikochemischen Eigenschaft einer zu untersuchenden Substanz, wie beispielsweise deren Lipophilie oder deren Molekulargewicht, den für die Durchführung der Simulation mit dem Simulationsmodell 102 erforderlichen substanzabhängigen Parameterwert zu gewinnen.

[0021] Das Computersystem 100 hat ferner ein Eingabe-/Ausgabe-Modul 112 zur Eingabe der physikochemischen Eigenschaft einer zu untersuchenden Substanz. Ferner erfolgt über das Eingabe-/Ausgabe-Modul 112 die Ausgabe der simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe.

[0022] Das Eingabe-/Ausgabe-Modul 112 kann mit einer Datenbank gekoppelt sein, in der sich Deskriptoren von real existenten oder virtuellen Substanzen, wie z.B. potenziellen Insektiziden, und deren physikochemische Eigenschaften befinden. Bei noch nicht synthetisierten, virtuellen Substanzen kann die für die Eingabe in das Computersystem 100 erforderliche physikochemische Eigenschaft direkt aus dem Deskriptor der chemischen Struktur der Testsubstanz mittels an sich bekannter Verfahren wie QSAR oder neuronalen Netzen ermittelt werden. Im Fall von virtuellen Substanzen kann anstelle der physikochemischen Eigenschaft auch der Deskriptor über das Eingabe-/Ausgabe-Modul 112 eingegeben werden. Auf der Grundlage des Deskriptors wird dann in dem Computersystem 100 selbst die physikochemische Eigenschaft als Eingangsgröße für das Prädiktions-Modul 110 ermittelt.

[0023] Die Simulationsergebnisse werden über das Eingabe-/Ausgabe-Modul 112 z.B. in die Datenbank eingegeben, sodass zu einem späteren Zeitpunkt eine Bewertung der Simulationsergebnisse erfolgen kann.

[0024] Die Figur 2 zeigt ein entsprechendes Flussdiagramm. In dem Schritt 200 wird eine physikochemische Eigenschaft einer zu untersuchenden Substanz eingegeben. Bei der physikochemischen Eigenschaft handelt es sich beispielsweise um die Lipophilie oder das Molekulargewicht der Substanz.

[0025] In dem Schritt 202 werden die Parameterwerte der substanzabhängigen Parameter des Simulationsmodells für die Substanz auf der Grundlage einer Datenbasis basierend auf der physikochemischen Eigenschaft der zu beurteilenden Substanz berechnet. Diese Datenbasis beinhaltet zuvor experimentell ermittelte Parameterwerte von verschiedenen Testsubstanzen. Diese Berechnung erfolgt in dem Schritt 202.

[0026] In dem Schritt 204 werden die in dem Schritt 202 berechneten Parameter in das Simulationsmodell eingegeben. Dort erfolgt dann die Berechnung von Konzentrations-Zeit-Verläufen der zu untersuchenden Substanz in den Kompartimenten des Insekts. In dem Schritt 206 werden diese Konzentrations-Zeit-Verläufe ausgegeben und können dann bewertet werden.

[0027] Zur Ermittlung einer möglichst aussagekräftigen Datenbasis für die Prädiktion der Parameterwerte ist es vorteilhaft, wenn die zur experimentellen Ermittlung der Datenbasis verwendeten Testsubstanzen chemisch möglichst divers sind. Vorzugsweise sollte eine neue zu untersuchende Substanz, für die die Parameterwerte vorhergesagt werden sollen, innerhalb des von den Testsubstanzen repräsentierten Versuchsraums liegen.

[0028] Die Figur 3 zeigt beispielhaft ein physiologisches Modell für eine Raupe. Dieses physiologische Modell basiert auf dem von Greenwood et al. (siehe oben) angegebenen Modell.

[0029] Zu dem Modell gehören die folgenden acht Kompartimente der Raupe: Haemolymphe (hl) 300, Fett-Körper (fb) 302, Muskel (mu) 304, Oberfläche der Kutikula (cs) 306, Kutikula (c) 308, Darmwand (gw) 310, Darminhalt (gc) 312 und Nervenstrang (mc) 314. Eine zu untersuchende Substanz wird entweder topisch über die Kutikula 308, oral über den Darm oder durch direkte Injektion in die Haemolymphe 300 verabreicht.

[0030] Die Haemolymphe 300 dient, ähnlich wie das Blut bei Säugetieren, als Haupttransportphase zwischen den verschiedenen Organen.

[0031] Stoffwechsel findet mit der Rate  $k_c$  in der Kutikula 308, mit der Rate  $k_{hl}$  in der Haemolymphe 300 und mit der Rate  $k_{gw}$  in der Darmwand 310 statt. Die Ausscheidung findet mit der Rate  $k_{gc}$  statt.

[0032] Die Haemolymphe 300 wird als frei zirkulierende Flüssigkeit modelliert, welche in Kontakt mit den durch die Kompartimente beschriebenen Raupenorganen steht. Transportvorgänge zwischen den Kompartimenten erfolgen durch passive Diffusion mit Permeation über die Membranen als ratenlimitierenden Schritt. Die Ratenkoeffizienten  $\lambda_x$  des Massentransports zwischen den Kompartimenten werden durch das Permeabilitäts-Oberflächenprodukt  $P_x A_x$  und das Volumen  $V_x$  der Organe bestimmt:

$$\lambda_x = \frac{P_x A_x}{V_x} \quad (x \in \{c, mu, fb, nc, gw\}) \quad (1)$$

[0033] Hierin bedeutet

$P_x$  die Permeabilität der Membran eines Organes  $x$  für die Substanz,

$A_x$  die Oberfläche der Membran des Organes  $x$

$c$  Kutikula

$mn$  Muskel

$fb$  Fettkörper

$nc$  Nervenstrang

$gw$  Darmwand

[0034] Der Gleichgewichtszustand wird dabei nach einer Zeit  $t_x \gg V_x / (P_x A_x)$  erreicht. Das Verhältnis der Konzentrationen in den peripheren Kompartimenten im Gleichgewichtszustand wird dabei durch die Verteilungskoeffizienten bezogen auf die Haemolymphe  $K_x := K_{x/hl}$  bestimmt:

$$K_x = \frac{C_x}{C_{hl}} \quad (x \in \{c, mu, fb, nc, gw\}) \quad (2)$$

5 **[0035]** Bei  $K_x$  handelt es sich also um den Verteilungskoeffizienten einer Substanz zwischen Haemolymph und dem Organ x im Gleichgewichtszustand.

**[0036]** Zusätzlich müssen die Verteilungskoeffizienten zwischen der Oberfläche der Kutikula 306 und der Kutikula ( $K_{c/cs}$ ) sowie auch der Verteilungskoeffizient zwischen der Darmwand 310 und dem Darminhalt 312 ( $K_{gc/gw}$ ) bekannt sein.

10 **[0037]** Das von Greenwood et al. bekannte Modell mit acht Kompartimenten ist zur Berücksichtigung von

- verschiedenen Formen der Verabreichung (oral, topisch oder durch Injektion in die Haemolymph),
- einen "Open Loop"-Massentransport von Nahrung über den Ernährungskanal und
- die Zeitabhängigkeit der Organvolumina wegen des Larvenwachstums modifiziert worden.

15 **[0038]** Basierend auf diesem biophysikalischen Modell der Figur 3 lässt sich für jedes Organ x der Raupe eine Massengleichgewichtsbeziehung durch eine Differenzialgleichung beschreiben. Solche Massengleichgewichtsbeziehungen sind für die Organe der Raupe im Anhang angegeben (Formeln A1 bis A8).

20 **[0039]** Zur Berechnung eines pharmakokinetischen Profils mittels der Massengleichgewichtsbeziehungen der Organe der Raupe müssen insgesamt 23 Parameterwerte bekannt sein. Hierbei handelt es sich um

- die Organvolumina  $V_x$  (acht Parameterwerte sowie zusätzliche Parameterwerte zur Beschreibung deren zeitlicher Veränderungen aufgrund des Larvenwachstums),
- die Verteilungskoeffizienten  $K_x$  der Substanz zwischen Haemolymph 300 und peripheren Kompartimenten (c, mu, fb, nc und gw),
- die Verteilungskoeffizienten zwischen der Oberfläche der Kutikula und der Kutikula sowie zwischen der Darmwand und dem Darminhalt,
- die Stoffwechselratenkonstanten in der Kutikula, der Haemolymph und der Darmwand, sofern die zu untersuchende Substanz metabolisiert wird, und
- Ratenkoeffizienten  $\lambda_x = [P_x A]_x / V_x$  für den Massentransport zwischen den Kompartimenten (c, mu, fb, nc und gw).

30 **[0040]** Die Verteilungskoeffizienten sowie die Permeabilitäts-Oberflächenprodukte und damit die Ratenkoeffizienten hängen von physiologischen Parametern des Insekts ab sowie von den physikochemischen Eigenschaften der zu untersuchenden Substanz. Ferner sind auch die Stoffwechselratenkonstanten substanzspezifisch.

40 **[0041]** Die Organvolumina können durch an sich bekannte Methoden experimentell ermittelt werden. Die Verteilungskoeffizienten  $K_x$  der Substanz zwischen Haemolymph und Organ x können wir folgt berechnet werden:

$$45 \quad K_x = \frac{K_{x/H_2O}}{K_{hl/H_2O}} \quad \text{mit } K_{x/H_2O} = f_{water,x} + K_{fat} f_{fat,x} + K_{protein} f_{protein,x} \quad (3)$$

wobei

50  $K_{fat} =$  Verteilungskoeffizient der Substanz im Gleichgewicht zwischen Wasser und Fett (Lipophilie)

$K_{protein} =$  Verteilungskoeffizient der Substanz im Gleichgewicht zwischen Wasser und Protein

$f_{water,x} =$  Volumenanteil von Wasser in dem Kompartiment x,

55  $f_{fat,x} =$  Volumenanteil von Fett in dem Kompartiment x,

$f_{protein,x} =$  Volumenanteil von Protein in dem Kompartiment x.

[0042] Die Membranaffinität (MA) oder alternativ der Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ( $K_{o/w}$ ) der Substanz kann als Schätzung des Verteilungskoeffizienten  $K_{fat}$  verwendet werden. Der Verteilungskoeffizient  $K_{protein}$  kann beispielsweise aus der Bindungskonstanten von Humanserumalbumin ( $K_d^{HSA}$  in [mmol]) und dem Molekulargewicht des Proteins (65 kDa) ermittelt werden:

$$HSA = \frac{1}{K_d^{HSA}} / 65 \quad (4)$$

[0043] Die Formel 3 kann durch Kombination der Fett- und Proteinanteile in einem einzigen organischen Anteil vereinfacht werden:

$$K_x = \frac{K_{x/H_2O}}{K_{hl/H_2O}} \quad \text{mit } K_{x/H_2O} = f_{water,x} + (1 - f_{water,x})K_{fat} \quad (5)$$

[0044] Die Ratenkonstanten des Massentransports zwischen Kompartimenten werden experimentell für die Testsubstanzen ermittelt, indem sie mit experimentellen pharmakokinetischen Daten abgeglichen und mit den physikochemischen Eigenschaften der Testsubstanzen korreliert werden.

[0045] Approximativ kann angenommen werden, dass der Permeabilitätskoeffizient  $P$  für die Substanz für alle Organe  $x$  identisch ist, d. h.  $P_x = P$  für alle Organe  $x$ , mit Ausnahme der Kutikula. Ferner ist  $P$  proportional zur Lipophilie ( $K_{fat} = MA$  oder  $K_{fat} = K_{o/w}$ , d. h. dem Verteilungskoeffizienten Oktanol/Wasser) und dem Membrandiffusionskoeffizienten  $D_{mem}$  der Substanz:

$$P \propto K_{fat} D_{mem} \quad (6)$$

[0046] Mittels einer Exponentialbeziehung wird die Abhängigkeit des Membrandiffusionskoeffizienten von dem Molekulargewicht (MW) der Substanz beschrieben:

$$D_{mem} \propto MW^{-s_{mem}} \quad (7)$$

[0047] Die Formeln 6 und 7 können miteinander kombiniert werden, so dass

$$P = \alpha K_{fat} MW^{-s_{mem}} \quad (8)$$

resultiert, wobei  $\alpha$  eine Konstante ist. Mittels Gleichung 1 können die Ratenkonstanten des Massentransports zwischen den Kompartimenten wie folgt ausgedrückt werden:

$$\lambda_x = \alpha \frac{A_x}{V_x} K_{fat} MW^{-s_{mem}} \quad (9)$$

[0048] Durch Logarithmierung erhält man daraus

$$\text{Log}\left(\frac{\lambda_x}{K_{fat}}\right) = \text{Log}\left(\alpha \frac{A_x}{V_x}\right) - s_{mem} \text{Log}(MW) \quad (10)$$

[0049] Die Figur 4 zeigt eine entsprechende doppelt logarithmische Darstellung von  $\lambda_x/K_{fat}$  über dem Molekulargewicht MW mehrerer Testsubstanzen für verschiedene Kompartimente. Ebenso zeigt die Figur 4 durch lineare Regressionen ermittelte Ausgleichsgeraden durch die Messpunkte.

[0050] Mittels linearer Regression lässt sich also aus der experimentell ermittelten Datenbasis die Steigung  $s_{mem}$  bestimmen sowie auch der Achsenabschnitt  $\alpha A_x/V_x$ . Damit hat man eine Berechnungsvorschrift erhalten, die es erlaubt, allein aufgrund der Lipophilie ( $K_{fat}$ ) und des Molekulargewichts MW einer neuen, auch virtuellen Substanz die

Größe  $\lambda_x$  zu berechnen. Aufgrund der Formeln 8 und 9 erhält man so  $P \cdot A_x$ . Auf der Basis dieses substanzabhängigen Parameters sowie der Gleichgewichts-Verteilungskoeffizienten  $K_x$  bzw.  $K_{c/cs}$  und  $K_{gc/gw}$  aus Gl. (3) bzw. (5) lässt sich so das Gleichungssystem im Anhang z. B. numerisch lösen, und man erhält die Zeit-Konzentrations-Verläufe der zu untersuchenden Substanz in den einzelnen Kompartimenten.

## Anhang

[0051] Gleichungssystem für das pharmakokinetische Simulationsmodell der Raupe

(cs)

$$V_{cs} \frac{dC_{cs}}{dt} = -[PA]_c (C_{cs} - \frac{C_c}{K_{c/cs}}) \quad (A1)$$

(c)

$$V_c \frac{dC_c}{dt} = [PA]_c (C_{cs} - \frac{C_c}{K_{c/cs}}) + [PA]_c (C_{h1} - \frac{C_c}{K_c}) - k_c C_c \quad (A2)$$

(h1)

$$V_{hl} \frac{dC_{hl}}{dt} = - \sum_x [PA]_x (C_{hl} - \frac{C_x}{K_x}) - k_{hl} C_{hl} \quad (x \in \{c, mu, fb, nc, gw\}) \quad (A3)$$

(mu)

$$V_{mu} \frac{dC_{mu}}{dt} = [PA]_{mu} (C_{h1} - \frac{C_{mu}}{K_{mu}}) \quad (A4)$$

(fb)

$$V_{fb} \frac{dC_{fb}}{dt} = [PA]_{fb} (C_{h1} - \frac{C_{fb}}{K_{fb}}) \quad (A5)$$

(nc)

$$V_{nc} \frac{dC_{nc}}{dt} = [PA]_{nc} (C_{h1} - \frac{C_{nc}}{K_{nc}}) \quad (A6)$$

(gw)

$$V_{gw} \frac{dC_{gw}}{dt} = [PA]_{gw} (C_{h1} - \frac{C_{gw}}{K_{gw}}) - [PA]_{gw} (C_{gw} - \frac{C_{gc}}{K_{gc/gw}}) - k_{gw} C_{gw} \quad (A7)$$

(gc)

$$V_{gc} \frac{dC_{gc}}{dt} = [PA]_{gw} (C_{gw} - \frac{C_{gc}}{K_{gc/gw}}) \quad (A8)$$

- 5  $C_x$ : Konzentration der Substanz in dem Kompartiment x,  
 $V_x$ : Volumen des Kompartiments x; das Volumen kann nach einer experimentell ermittelten Funktion zeitlich  
veränderlich sein ( $V_x(t)$ ),  
 $[PA]_x$ : Permeabilität-Oberflächenprodukt von Kompartiment x,  
 $K_{x/y}$ : Verteilungskoeffizient zwischen den Kompartimenten x und y,  
10  $K_x \equiv K_{x/hl}$ : Verteilungskoeffizient zwischen Organ x und Haemolymphe,  
 $k_x$ : Ratenkonstante für den Stoffwechsel ( $x = c, hl, gw$ )

### Bezugszeichenliste

15 [0052]

Computersystem	100
Simulationsmodell	102
physiologische Konstanten	104
20 substanzabhängige Parameter	106
Datenbank	108
Prädiktions-Modul	110
Eingabe-/Ausgabe-Modul	112
Haemolymphe	300
25 Fett-Körper	302
Muskel	304
Oberfläche der Kutikula	306
Kutikula	308
Darmwand	310
30 Darminhalt	312
Nervenstrang	314

### Patentansprüche

- 35 1. Computersystem zur Berechnung eines pharmakokinetischen Verhaltens einer chemischen Substanz in Insekten mit:
- 40 - einem physiologisch basierten pharmakokinetischen Simulationsmodell (102) eines Insekts zur Vorhersage von Konzentrations-Zeit-Verläufen der chemischen Substanz in Kompartimenten des Insekts, wobei das Simulationsmodell zumindest einen von der Substanz abhängigen Parameter aufweist,
- einem Vorhersagemodul (110) zur Vorhersage des zumindest einen Parameters basierend auf einer physikochemischen Eigenschaft der Substanz.
- 45 2. Computersystem nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem Parameter um das Produkt aus der Permeabilität für die Substanz und der effektiven Oberfläche der Kompartimente handelt.
3. Computersystem nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei dem Parameter um den Ratenkoeffizienten für interkompartimentellen Massentransport ( $\lambda_x = P_x A_x / V_x$ ) handelt, wobei insbesondere das Volumen zumindest eines der Organe des Insekts eine Funktion der Zeit ist ( $V_x = V_x(t)$ ).
- 50 4. Computersystem nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei es sich bei dem Parameter um den Gleichgewichts-Verteilungskoeffizienten zwischen Organ und Haemolymphe ( $K_x$ ,  $x \in \{c, mu, fb, nc \text{ und } gw\}$ ), zwischen Oberfläche der Kutikula und Kutikula ( $K_{c/cs}$ ), oder zwischen Darmwand und Darminhalt ( $K_{gc/gw}$ ) handelt.
- 55 5. Computersystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4, wobei es sich bei der physikochemischen Eigenschaft um den Verteilungskoeffizienten zwischen Wasser und Phospholipidmembranen, den Oktanol-Was-



ser-Verteilungskoeffizienten, das Molekulgewicht, die Löslichkeit, und/oder eine Kombination dieser Parameter der Substanz handelt.

- 5 6. Computersystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5, mit einem QSAR-Modul oder einem neuronalen Netz zur Bestimmung der physikochemischen Eigenschaft aus einem Deskriptor der chemischen Struktur der Substanz.
- 10 7. Computersystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6, wobei das Vorhersagemodul auf einer Datenbasis (108) basiert, die die physikochemischen Eigenschaften von Testsubstanzen und experimentell für die Testsubstanzen ermittelten Parameter beinhaltet.
- 15 8. Computersystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 7, wobei das Vorhersagemodul eine Berechnungsfunktion zur Berechnung des Parameters aus der Lipophilie und/oder dem Molekulargewicht der Substanz beinhaltet.
9. Computersystem nach Anspruch 8, wobei die Berechnungsfunktion auf einer linearen Regression experimentell ermittelter Parameterwerte basiert.
- 20 10. Verfahren zur Berechnung eines pharmakokinetischen Verhaltens einer chemischen Substanz mit einem physiologisch basierten pharmakokinetischen Simulationsmodell eines Insekts zur Vorhersage von Konzentrations-Zeit-Verläufen der chemischen Substanz in Kompartimenten des Insekts, wobei das Simulationsmodell zumindestens einen von der Substanz abhängigen Parameter aufweist, mit folgenden Schritten:
  - 25 - Eingabe einer physikochemischen Eigenschaft der Substanz in ein Vorhersagemodul zur Vorhersage des zumindest einen Parameters für die Substanz,
  - Durchführung einer Simulation mit Hilfe des Simulationsmodells zur Vorhersage von Konzentrations-Zeit-Verläufen der chemischen Substanz basierend auf dem vorhergesagten zumindest einen Parameter.
- 30 11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei es sich bei dem Parameter um das Produkt aus der Permeabilität für die Substanz und der effektiven Oberfläche der Kompartimente handelt.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, wobei es sich bei dem Parameter um den Ratenkoeffizienten für interkompartimentellen Massentransport ( $\lambda_x = P_x A_x / V_x$ ) handelt, wobei insbesondere das Volumen zumindest eines der Organe des Insekts eine Funktion der Zeit ist ( $V_x = V_x(t)$ ).
- 35 13. Verfahren nach Anspruch 10, 11 oder 12, wobei es sich bei dem Parameter um den Gleichgewichts-Verteilungskoeffizienten zwischen Organ und Haemolymphe ( $K_x$ ,  $x \in \{c, mu, fb, nc \text{ und } gw\}$ ), zwischen Oberfläche der Kutikula und Kutikula ( $K_{c/cs}$ ), oder zwischen Darmwand und Darminhalt ( $K_{gc/gw}$ ) handelt.
- 40 14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 10 bis 13, wobei es sich bei der physikochemischen Eigenschaft um den Verteilungskoeffizienten zwischen Wasser und Phospholipidmembranen, den Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten, das Molekulgewicht, die Löslichkeit, und/oder eine Kombination dieser Parameter der Substanz handelt.
- 45 15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 10 bis 14, wobei die physikochemische Eigenschaft der Substanz mittels eines QSAR oder mittels einem neuronalen Netz bestimmt wird.
- 50 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 10 bis 15, wobei die Vorhersage des zumindest einen Parameters basierend auf physikochemischen Eigenschaften von Testsubstanzen und experimentell für die Testsubstanzen ermittelten Parameterwerten erfolgt.
17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 10 bis 16, wobei die Vorhersage des zumindest einen Parameters mit einer Berechnungsfunktion aus der Lipophilie und/oder dem Molekulargewicht der Substanz erfolgt.
- 55 18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 10 bis 17, wobei die Berechnungsfunktion auf einer linearen Regression experimentell ermittelter Parameterwerte basiert.

19. Computerprogrammprodukt, insbesondere digitales Speichermedium, mit Programmmitteln zur Berechnung eines pharmakokinetischen Verhaltens einer chemischen Substanz mit einem physiologisch basierten pharmakokinetischen Simulationsmodell eines Insekts zur Vorhersage von Konzentrations-Zeit-Verläufen der chemischen Substanz in Kompartimenten des Insekts, wobei das Simulationsmodell zumindestens einen von der Substanz abhängigen Parameter aufweist, mit folgenden Schritten:

- Eingabe einer physikochemischen Eigenschaft der Substanz in ein Vorhersagemodul zur Vorhersage des zumindest einen Parameters für die Substanz,
- Durchführung einer Simulation mit Hilfe des Simulationsmodells zur Vorhersage von Konzentrations-Zeit-Verläufen der chemischen Substanz basierend auf dem vorhergesagten zumindest einen Parameter.

20. Computerprogrammprodukt nach Anspruch 15, wobei es sich bei dem Parameter um das Produkt aus der Permeabilität für die Substanz und der effektiven Oberfläche der Kompartimente handelt.

21. Computerprogrammprodukt nach Anspruch 19 oder 20, wobei es sich bei dem Parameter um den Ratenkoeffizienten für inter-kompartimentellen Massentransport ( $\lambda_x = P_x A_x / V_x$ ) handelt, wobei insbesondere das Volumen zumindest eines der Organe des Insekts eine Funktion der Zeit ist ( $V_x = V_x(t)$ ).

22. Computerprogrammprodukt nach Anspruch 19, 20 oder 21, wobei es sich bei dem Parameter um den Gleichgewichts-Verteilungskoeffizienten zwischen Organ und Haemolymphe ( $K_x$ ,  $x \in \{c, mu, fb, nc \text{ und } gw\}$ ), zwischen Oberfläche der Kutikula und Kutikula ( $K_{c/cs}$ ), oder zwischen Darmwand und Darminhalt ( $K_{gc/gw}$ ) handelt.

23. Computerprogrammprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche 19 bis 22, wobei es sich bei der physikochemischen Eigenschaft um den Verteilungskoeffizienten zwischen Wasser und Phospholipidmembranen, den Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten, das Molekulargewicht, die Löslichkeit, und/oder eine Kombination dieser Parameter der Substanz handelt.

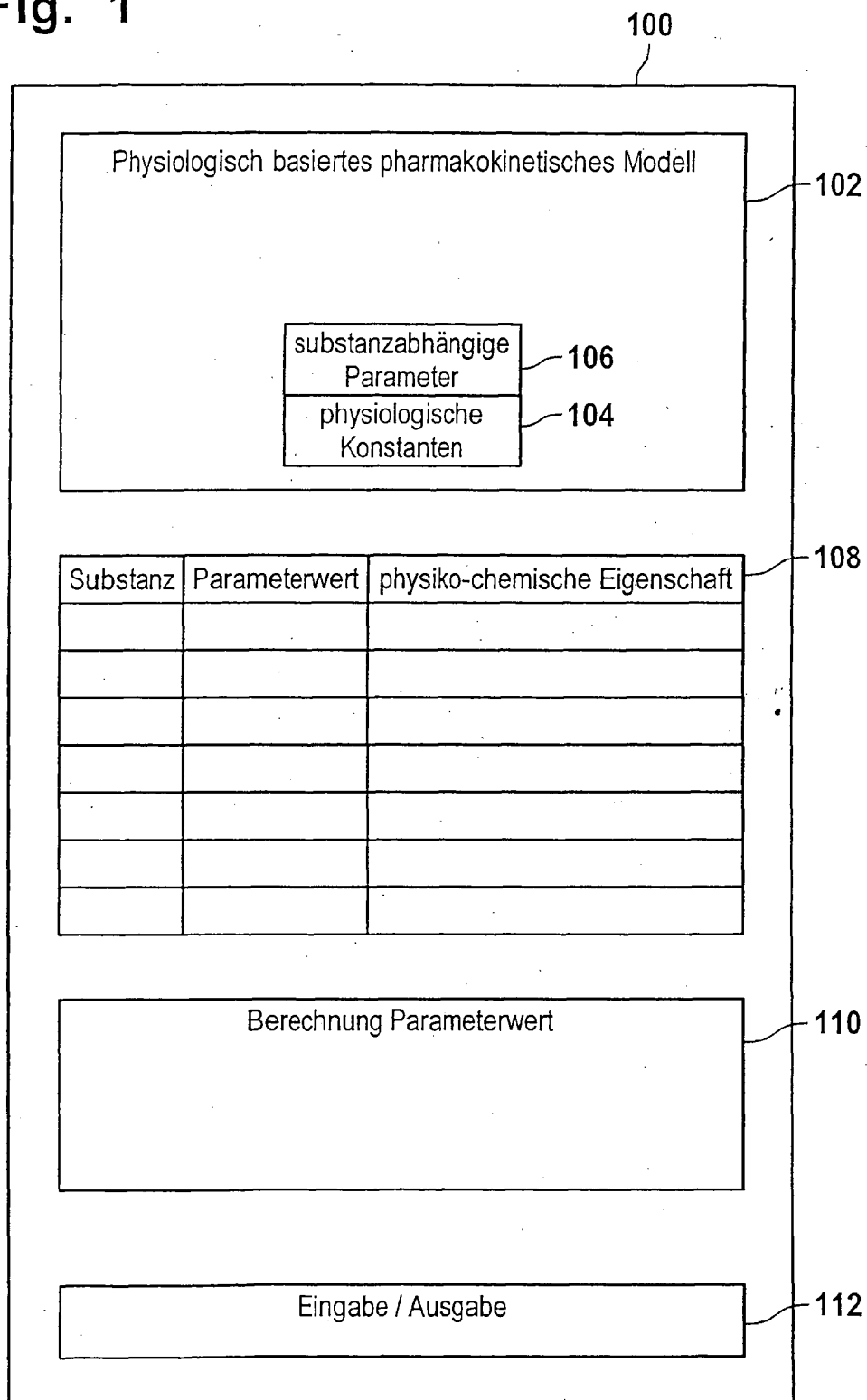
24. Computerprogrammprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche 19 bis 23, mit einem QSAR-Modul, oder einem neuronalen Netz zur Bestimmung der physikochemischen Eigenschaft aus einem Deskriptor der chemischen Struktur der Substanz.

25. Computerprogrammprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche 19 bis 24, wobei das Vorhersagemodul auf einer Datenbasis (108) basiert, die die physikochemischen Eigenschaften von Testsubstanzen und experimentell für die Testsubstanzen ermittelten Parameter beinhaltet.

26. Computerprogrammprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche 19 bis 25, wobei das Vorhersagemodul eine Berechnungsfunktion zur Berechnung des Parameters aus der Lipophilie und/oder dem Molekulargewicht der Substanz beinhaltet.

27. Computerprogrammprodukt nach einem der vorhergehenden Ansprüche 19 bis 26, wobei die Berechnungsfunktion auf einer linearen Regression experimentell ermittelter Parameterwerte basiert.

Fig. 1



**Fig. 2**

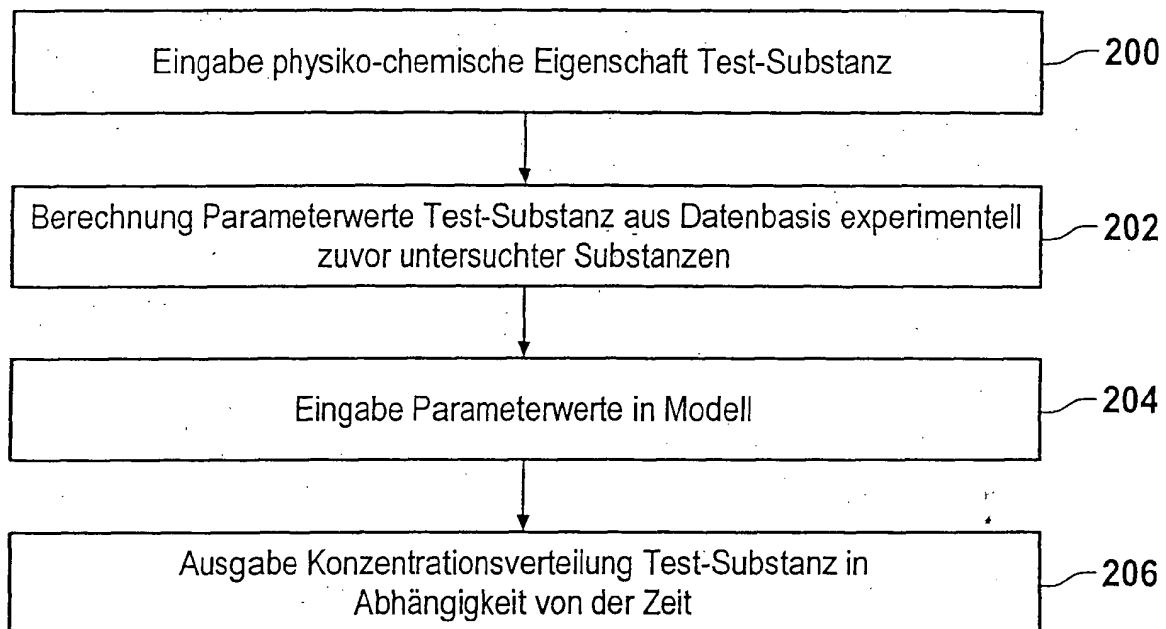


Fig. 3

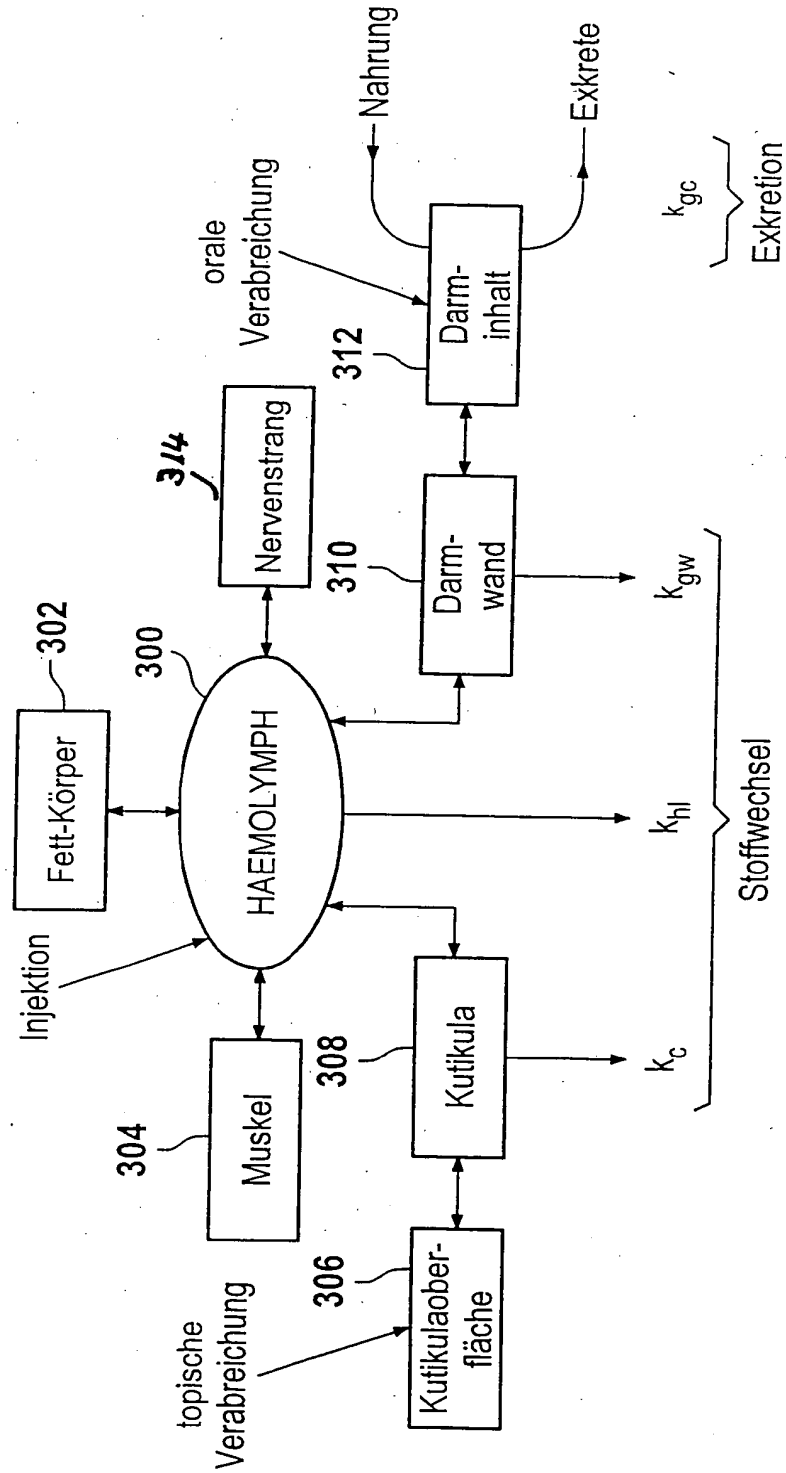
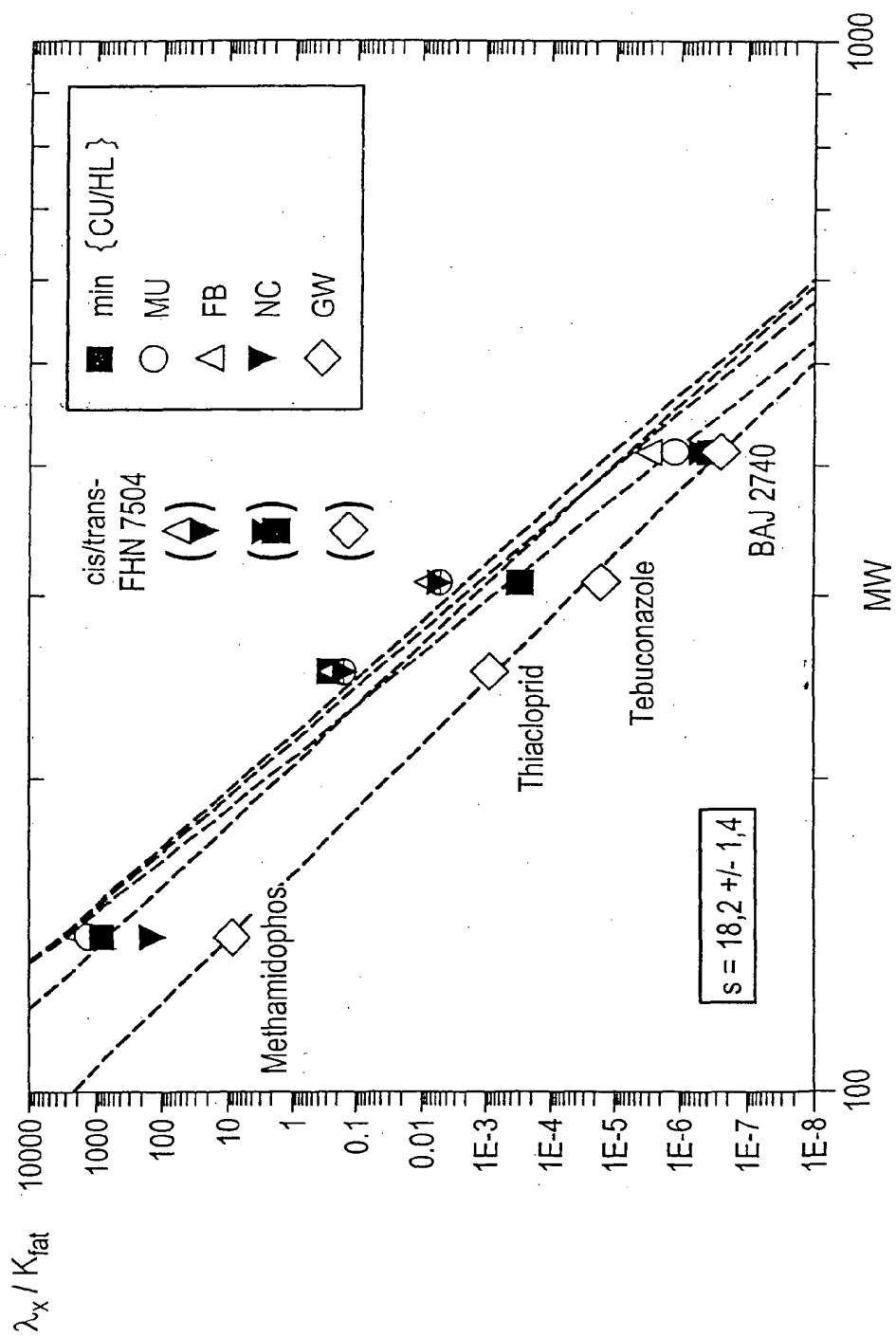


Fig. 4





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 03 02 6681

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	WO 00 15178 A (WEHRLI JOHN E ;GRASS GEORGE M (US); LEESMAN GLEN D (US); NAVICYTE) 23. März 2000 (2000-03-23) * Zusammenfassung * * Seite 1, Zeile 25 - Seite 7, Zeile 13 * * Seite 8, Zeile 3 - Seite 10, Zeile 28 * * Seite 18, Zeile 19 - Seite 26, Zeile 22 * * Seite 28, Zeile 21 - Seite 42, Zeile 8 * * Seite 46, Zeile 19 - Zeile 23 * * Seite 55, Zeile 13 - Seite 59, Zeile 26 * * Seite 73, Zeile 20 - Seite 87, Zeile 9 * * Anspruch 1 * * Abbildungen 1,3-9,44-46,53 * ---	1-27	G01N33/48 G06F19/00
X	WO 02 10742 A (LION BIOSCIENCE AG ;BREMER TROY (US); HOLME KEVIN (US); NORRIS DAN) 7. Februar 2002 (2002-02-07) * Zusammenfassung * * Seite 4, letzter Absatz - Seite 6, letzter Absatz * * Seite 15, Absatz 2 - Seite 17, Absatz 1 * * Seite 20, Absatz 3 - Seite 24, Absatz 2 * * Ansprüche 1,2 * --- -/--	1-27	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)  G01N G06F
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>MÜNCHEN</b>	Abschlußdatum der Recherche <b>30. März 2004</b>	Prüfer <b>Hilbig, M</b>	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 03 02 6681

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	NORRIS D A ET AL: "Development of predictive pharmacokinetic simulation models for drug discovery" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 65, Nr. 1-2, März 2000 (2000-03), Seiten 55-62, XP004190311 ISSN: 0168-3659 * Zusammenfassung * * Seite 56, linke Spalte, Absatz 2 - Seite 61, rechte Spalte, letzter Absatz * * Abbildungen 1-4 *	1-27	
A	BERNILLON P ET AL: "Statistical issues in toxicokinetic modeling: A Bayesian perspective" ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES 2000 UNITED STATES, Bd. 108, Nr. SUPPL. 5, 2000, Seiten 883-893, XP002275479 ISSN: 0091-6765 * Zusammenfassung * * Seite 883 - Seite 887 * * Seite 891 * * Abbildungen 1-4 *	1-27	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
A	ROWLAND M: "Physiologic pharmacokinetic models and interanimal species scaling" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 1985 UNITED KINGDOM, Bd. 29, Nr. 1, 1985, Seiten 49-68, XP001180541 * das ganze Dokument *	1-27	
A	US 5 751 605 A (HERITAGE TREVOR WILLIAM ET AL) 12. Mai 1998 (1998-05-12) * Zusammenfassung * * Spalte 1 - Spalte 4 *	6,15,24	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>30. März 2004</b>	Prüfer <b>Hilbig, M</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 03 02 6681

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patendokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

30-03-2004

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0015178 A	23-03-2000	US 2002035459 A1	21-03-2002
		US 2002013662 A1	31-01-2002
		US 2001041964 A1	15-11-2001
		US 2002010550 A1	24-01-2002
		US 6542858 B1	01-04-2003
		AU 767944 B2	27-11-2003
		AU 6145199 A	03-04-2000
		AU 6247499 A	03-04-2000
		CA 2343914 A1	23-03-2000
		CA 2344036 A1	23-03-2000
		EP 1185948 A1	13-03-2002
		EP 1144675 A2	17-10-2001
		JP 2002524809 T	06-08-2002
		JP 2003521673 T	15-07-2003
		WO 0015178 A2	23-03-2000
		WO 0016231 A1	23-03-2000
		US 2002061540 A1	23-05-2002
		AU 768368 B2	11-12-2003
WO 0210742 A	07-02-2002	AU 7805601 A	13-02-2002
		AU 7807501 A	13-02-2002
		AU 7906801 A	13-02-2002
		CA 2416787 A1	07-02-2002
		CA 2416807 A1	07-02-2002
		CA 2416810 A1	07-02-2002
		EP 1358611 A2	05-11-2003
		EP 1386274 A2	04-02-2004
		EP 1358612 A2	05-11-2003
		WO 0210741 A2	07-02-2002
		WO 0210742 A2	07-02-2002
		WO 0210746 A2	07-02-2002
US 5751605 A	12-05-1998	AU 3981597 A	06-03-1998
		EP 1023682 A1	02-08-2000
		US 6208942 B1	27-03-2001
		WO 9807107 A1	19-02-1998

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**PUB-NO:** EP001426763A1  
**DOCUMENT-IDENTIFIER:** EP 1426763 A1  
**TITLE:** Computer system and method for calculating a  
pharmacokinetic characteristic of a chemical substance in  
insects  
**PUBN-DATE:** June 9, 2004

**INVENTOR-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
WILLMANN, STEFAN DR	DE
SCHMITT, WALTER DR	DE

**ASSIGNEE-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH	DE

**APPL-NO:** EP03026681

**APPL-DATE:** November 20, 2003

**PRIORITY-DATA:** DE10256315A (December 3, 2002)

**INT-CL (IPC):** G01N033/48 , G06F019/00